

BE



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 661 269 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: **94120766.4**

Anmeldetag: **27.12.94**

Int. Cl.⁶: **C07D 213/81, C07D 213/82,
C07D 213/89, C07D 215/48,
A61K 31/44, A61K 31/47**

Priorität: **30.12.93 DE 4344958
09.11.94 DE 4439935**

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.07.95 Patentblatt 95/27

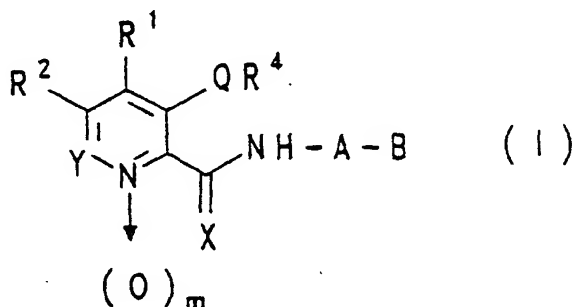
Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Brüningstrasse 50
D-65929 Frankfurt am Main (DE)**

Erfinder: **Weidmann, Klaus, Dr.
Scheibenbuschweg 2
D-61476 Kronberg (DE)
Erfinder: Baringhaus, Karl-Heinz, Dr.
Weingartenstrasse 31
D-61200 Wölfersheim (DE)
Erfinder: Tschank, Georg, Dr.
Pariser Strasse 30
D-55270 Klein-Winternheim (DE)
Erfinder: Bickel, Martin, Dr.
Mittelstedter Weg 3
D-61348 Bad Homburg (DE)**

Substituierte heterocyclische Carbonsäureamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft die Formel I, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel.



Insbesondere werden die Verbindungen als Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase und als Hemmstoffe der Kollagenbiosynthese als Arzneimittel gegen fibrotischen Krankheiten der Leber, der Lunge und der Haut eingesetzt.

EP 0 661 269 A1

Die Erfindung betrifft substituierte heterocyclische Carbonsäureamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase und ihre Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.

Verbindungen, die die Enzyme Prolin- und Lysinhydroxylase inhibieren, bewirken eine sehr selektive Hemmung der Kollagenbiosynthese durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktionen. In deren Verlauf wird proteingebundenes Prolin oder Lysin durch die Enzyme Prolin- bzw. Lysinhydroxylase hydroxyliert. Wird diese Reaktion durch Inhibitoren unterbunden, so entsteht ein nicht funktionsfähiges, unterhydroxyliertes Kollagenmolekül, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann. Das unterhydroxylierte Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagenmatrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert sich insgesamt die Menge des extrazellulär abgelagerten Kollagens.

Inhibitoren der Prolylhydroxylase sind deshalb geeignete Substanzen in der Therapie von Erkrankungen, in denen die Ablagerung von Kollagenen maßgeblich zum Krankheitsbild beiträgt. Hierzu gehören u. a. Fibrosen der Lunge, Leber und Haut (Skleroderma und Vernarbungen nach Verbrennungen, Verletzungen und chirurgischen Eingriffen) und sowie die Atherosklerose.

Es ist bekannt, daß das Enzym Prolinhydroxylase durch Pyridin-2,4- und -2,5-dicarbonsäure effektiv gehemmt wird (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239-245). Diese Verbindungen sind in der Zellkultur allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen als Hemmstoffe wirksam (Tschank, G. et al., Biochem. J. 238 (1987) 625 bis 633).

Auch Prodrugs der Pyridin-2,4(5)-dicarboxylate sind bekannt. Diese sind in den älteren deutschen Anmeldungen P 42 33 124.2, P 42 38 506.7 und P 42 09 424.0 beschrieben.

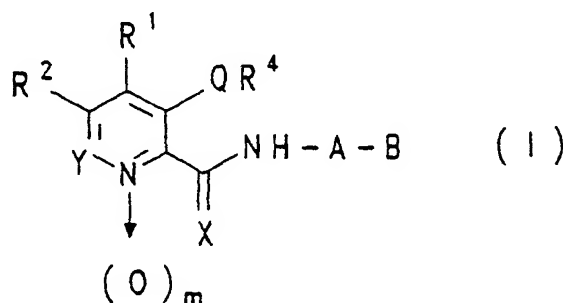
N-Oxalylglycine als Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase sind aus J. Med. Chem. 1992, 35, 2652 bis 2658 (Cunliffe et al.), und EP-A-0 457 163 (Baader et al.) bekannt.

3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid ist aus G. Volles et al. in: Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 8, 2252 bis 2259 bekannt.

Hydroxyisochinoline- und Hydroxycinnolincarbonsäureglycylamide sind aus Biochem. Soc. Trans. 1991, 19, 812 bis 815 (Franklin et al.) bekannt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß heterocyclische Carbonsäureamide mit einer OH- oder SH-Funktion in ortho-Position zur Amidfunktion stark wirksame Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I

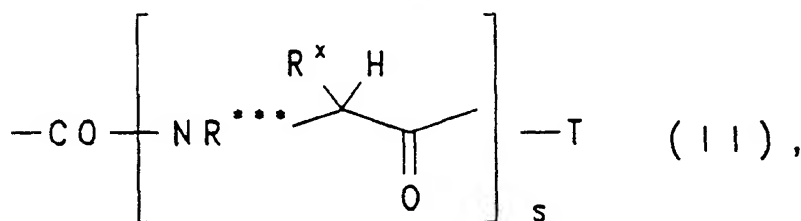


in welcher

- | | | |
|----|---|--|
| 45 | Q | O oder S, |
| | X | O und S, |
| | Y | N oder CR ³ bedeutet, |
| | m | 0 und 1, |
| | A | (C ₁ -C ₄)-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei |
| 50 | | Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₁ -C ₆)-Hydroxyalkyl, (C ₁ -C ₆)-Alkoxy, -O-[CH ₂] _x -C ₁ H _(21+1-g) Hal _g , vorzugsweise (C ₁ -C ₈)-Fluoralkoxy, (C ₁ -C ₈)-Fluoralkenyloxy, (C ₁ -C ₈)-Fluoralkinyloxy, -OCF ₂ Cl oder -O-CF ₂ -CHFCl, (C ₁ -C ₆)-Alkylmercapto, (C ₁ -C ₆)-Alkylsulfinyl, (C ₁ -C ₆)-Alkylsulfonyl, (C ₁ -C ₆)-Alkylcarbonyl, (C ₁ -C ₆)-Alkoxy- |
| 55 | | carbonyl, Carbamoyl, N-(C ₁ -C ₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C ₁ -C ₄)-alkylcarbamoyl, (C ₁ -C ₆)-Alkylcarbonyloxy, (C ₃ -C ₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, Anilino, N-Methylanilino, Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C ₁ -C ₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C ₁ -C ₄)- |

alkylsulfamoyl, oder
mit einem substituierten (C₆-C₁₂)-Aryloxy-, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryl- oder (C₇-C₁₁)-Aralkyl-Rest, der im Arylteil 1, 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro,
5 Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, - O-[CH₂]_x-C₁H_(2f+1-g)Hal_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfanyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl
10 oder N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylsulfamoyl trägt, oder
mit den Substituenten R⁵ des α-C-Atoms einer α-Aminosäure, wobei die natürlichen L-Aminosäuren und ihre D-Isomeren Verwendung finden können;
B eine saure Gruppierung aus der Reihe -CO₂H, -CONHCOR^{'''},
15 -CONHSOR^{'''}, CONHSO₂R^{'''}, -NHSO₂CF₃, Tetrazolyl, Imidazolyl oder 3-Hydroxyisoxazolyl bedeutet, wobei R^{'''} Aryl, Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls monosubstituiert mit (C₆-C₁₂)-Aryl, Heteroaryl, OH, SH, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Thioalkyl, -Sulfinyl oder -Sulfonyl, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, - COOH, (C₂-C₅)-Alkoxycarbonyl,
20 NH₂, Mono- oder Di-(C₁-C₄-alkyl)-amino oder (C₁-C₄)-Perfluoroalkyl bedeutet,
R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy,
25 (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkenyl, (C₇-C₁₆)-Aralkinyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyl, (C₁-C₂₀)-Alkoxy, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy, Retinyloxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₁₆)-Hydroxyalkyl, (C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, Retinyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_x-C₁H_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl,
30 (C₁-C₂₀)-Alkylcarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyl, Cinnamoyl, (C₂-C₂₀)-Alkenylcarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinylcarbonyl,
(C₁-C₂₀)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxycarbonyl, Retinyloxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,
35 (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyloxy, Cinnamoyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenylcarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinylcarbonyloxy,
(C₁-C₁₂)-Alkoxycarbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxycarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxycarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinyloxycarbonyloxy,
40 Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N,N-Dicyclo-(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-((C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)-

carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON-(CH₂)_h, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet, einen Carbamoyl-Rest der allgemeinen Formel II



worin

R^x

den Substituenten einer α-Aminosäure bedeutet, zu denen die L- und D-Aminosäuren zählen,

s

1, 2, 3, 4 oder 5 und

T

OH, OR oder NR^{*}R^{**} bedeutet, wobei

R^{*}, R^{**} und R^{***}

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₁)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (+)-Dehydroabietyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, oder

R^{*} und R^{**}

gemeinsam für -(CH₂)_h stehen, worin eine CH₂ Gruppe durch O, S, SO, SO₂, N-Acylamino, N-(C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonylimino, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet,

Carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyloxy, N,N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyloxy, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyloxy, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyloxy, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy,

Amino, (C₁-C₁₂)-Alkylamino, Di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino, (C₃-C₁₂)-Alkenylamino, (C₃-C₁₂)-Alkylamino, N-(C₆-C₁₂)-Arylamino, N-(C₇-C₁₁)-Aralkylamino, N-Alkyl-Aralkylamino, N-Alkyl-Arylamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxyamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-Aroylamino, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-Aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-Aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino-(C₁-

C₈)-alkyl, Amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-Di(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₂₀)-Alkylmercapto, (C₁-C₂₀)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₂₀)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylmercapto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercapto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylsulfamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl-sulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido,

wobei die Reste, die einen Arylrest enthalten ihrerseits am Aryl substituiert sein können durch 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe: Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, (C₂-C₁₆)-Alkenyl, (C₂-C₁₂)-Alkynyl, (C₁-C₁₆)-Alkoxy, (C₁-C₁₆)-Alkenyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₈)-Hydroxyalkyl, (C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC₄H₍₂₁₊₁₋₉₎F₉, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyl,

(C₁-C₁₂)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyl, (C₂-C₁₂)-Alkynyloxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl,

(C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyloxy, Cinnamoyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenylcarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkynylcarbonyloxy,

(C₁-C₁₂)-Alkoxycarbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxycarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxycarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkynyloxycarbonyloxy,

Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N,N-Dicyclo-(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkylcarbamoyl, N-((C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₆)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl,

N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON-(CH₂)_n, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet,

Carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyloxy, N,N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyloxy, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyloxy, N-(C₆-C₁₆)-Arylcarbamoyloxy, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyloxy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoyloxy, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy,

Amino, (C₁-C₁₂)-Alkylamino, Di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino, (C₃-C₁₂)-Alkenylamino, (C₃-C₁₂)-Alkynylamino, N-(C₆-C₁₂)-Arylamino, N-(C₇-C₁₁)-Aralkylamino, N-Alkyl-Aralkylamino, N-Alkyl-Arylamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxyamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-Aroylamino, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-Aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-Aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, Amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkylmercapto, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-Arylmercapto, (C₆-C₁₆)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₆)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl,

R¹ und R² oder R² und R³ eine Kette [CH₂]_o bilden, in welcher eine oder zwei CH₂-Gruppen der gesättigten oder mit einer C = C-Doppelbindung ungesättigten Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt sind, o = 3, 4 oder 5 bedeutet und

R' Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, wobei

vorzugsweise die Reste R¹ und R² oder R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin oder Pyridazin einen 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin-, einen 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin- oder einen 5,6,7,8-Tetrahydrocinnolin-Ring bilden,

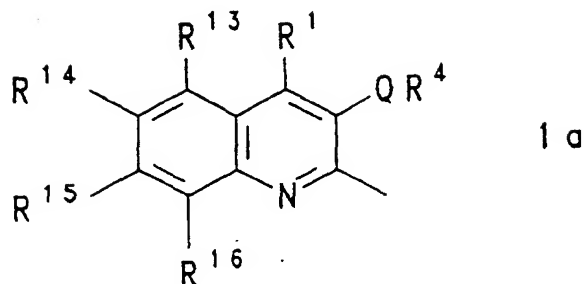
oder

R² und R³ einen carbocyclischen oder einen hetero-cyclischen, 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring bilden, wobei

vorzugsweise die Reste R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin oder Pyridazin folgende ggf. substituierte heterocyclischen Ringsysteme bilden:

Thienopyridine,
 Furanopyridine,
 Pyridopyridine,
 Pyrimidinopyridine,
 Imidazopyridine,
 Thiazolopyridine,
 Oxazolopyridine und
 Chinoline,

wobei Chinoline vorzugsweise der Formel 1a genügen



und die Substituenten R^{13} bis R^{16} jeweils unabhängig voneinander in der Bedeutung von R^1 , R^2 und R^3 stehen,

- 15 R^4 Wasserstoff bedeutet, und
 $f = 1$ bis 8,
 $g = 0,1$ bis $(2f + 1)$,
 $x = 0$ bis 3 und
 $h = 3$ bis 6 bedeuten,

20 einschließlich der physiologisch wirksamen Salze, wobei 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid ausgenommen ist.

Unter Aryl wird insbesondere Phenyl und Naphthyl, unter Heteroaryl insbesondere Pyridyl, Picolyl oder Thienylmethyl, unter Cycloalkyl vorzugsweise Cyclohexyl und unter Halogen insbesondere Fluor, Chlor und Brom verstanden.

25 Die Erfindung umfaßt weiterhin Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Salzbildung mit basischen Reagenzien kann ein- oder zweifach an den aciden Gruppen der Verbindungen der Formel I, d.h. an den Resten B, R^1 , R^2 , R^3 und/oder an der aciden phenolischen OH(SH)-Gruppe, insbesondere an den Resten B, R^2 und der phenolischen OH(SH)-Gruppe erfolgen.

30 Zur Anwendung kommende Reagenzien sind beispielsweise Alkoholate, Hydroxide, Carbonate, Hydrogencarbonate, Hydrogenphosphate, Metallorganyle der Alkali- und Erdalkalielemente, der Elemente der 3. und 4. Hauptgruppe des Periodensystems und der Elemente der Übergangsmetalle,

Amine, gegebenenfalls 1- bis 3-fach substituiert mit (C_1-C_8) -Hydroxyalkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy- (C_1-C_8) -alkyl, Phenyl, Benzyl oder (C_1-C_8) -Alkyl, welches 1-bis 3-fach substituiert sein kann mit Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy,

35 beispielsweise Tromethan, (Tris-Puffer), 2-Aminoethanol, 3-Aminopropanol, Hydroxylamin, Dimethylhydroxylamin, 2-Methoxy-ethylamin, 3-Ethoxypropylamin, und basische Aminosäuren und -derivate, wie Aminosäureester, Histidin, Arginin und Lysin und deren Derivate, sowie

40 Arzneimittel, die eine basische Gruppe enthalten, wie beispielsweise \otimes Amilorid, \otimes Verapamil und Betablocker.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verbindungen, gemäß Formel I, zuzüglich 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid zur Anwendung als Arzneimittel.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel I, in der

- 45 Q O oder S,
X O,
Y CR^3 ,
m 0 und 1,
A (C_1-C_3) -Alkyl, das gegebenenfalls einfach substituiert ist mit Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Hydroxyalkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, $-O-[CH_2]_x-C_6H_{(2f+1-g)}F_g$ oder
50 A $-CHR^5$ bedeutet, wobei R^5 einen der Substituenten des α -C-Atoms einer α -Aminosäure bedeutet, insbesondere einer natürlichen L-Aminosäure und ihres D-Isomeren,
B CO_2H ,
 R^2 Wasserstoff, (C_1-C_{20}) -Alkyl, (C_2-C_{20}) -Alkenyl, (C_2-C_{20}) -Alkynyl, (C_1-C_{20}) -Alkoxy, (C_2-C_{20}) -Alkenyloxy, (C_2-C_{20}) -Alkinyloxy, Retinyloxy, (C_1-C_{20}) -Alkoxy- (C_1-C_3) -alkyl, (C_2-C_{20}) -Alkenyloxy- (C_1-C_3) -alkyl, Retinyloxy- (C_1-C_3) -alkyl, (C_2-C_{20}) -Alkinyloxy- (C_1-C_3) -alkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_8) -Hydroxyalkyl, (C_1-C_{20}) -Alkanoyl, (C_7-C_{15}) -Aralkanoyl, (C_6-C_{12}) -Aroyl, (C_6-C_{12}) -Aryl, (C_7-C_{15}) -Aralkyl, $-O-[CH_2]_x-C_6H_{(2f+1-g)}F_g$, $NR'R''$, (C_1-C_{10}) -Alkylmercapto, (C_1-C_{10}) -Alkylsulfinyl, (C_1-C_{10}) -Alkylsulfonyl, (C_6-C_{12}) -Arylmercapto, (C_6-C_{12}) -Arylsulfinyl, (C_6-C_{12}) -Arylsulfonyl, (C_7-C_{12}) -

Aralkylmercapto, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aral-
kyloxy, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₆-C₁₂)-
Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy,
Retinyloxy, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy,
5 (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-
C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy.

Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-
carbamoyl, N,N-Dicyclo(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkylcarbamoyl,
N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)-
10 carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-
(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl,
N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-
(C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-
C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-
15 C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON-
(CH₂)_n, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-
(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-
C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet,

wobei Aryl in der Weise substituiert ist wie für R¹ und R³ definiert,

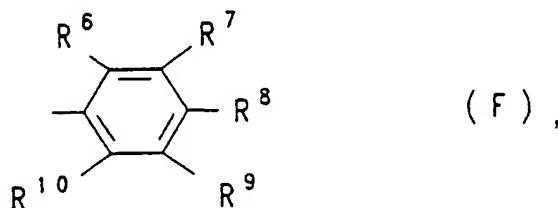
20 R¹ und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₁₂)-Alkyl,
(C₁-C₁₂)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₆H_(2f+1-g)Hal_g, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl,
(C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₂-C₆)-al-
kyl, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-al-
kyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cy-
25 cloalkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy, (C₃-C₈)-
Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy-
(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, NR^YR^Z,
(C₁-C₈)-Alkylmercapto, (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl oder (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl,
(C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-
30 C₁₂)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₁)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₁)-Aralkylsulfonyl,
substituiertes (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-
alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-
(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy, (C₆-
35 C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy bedeu-
tet, wobei ein aromatischer Rest mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder
verschiedenen Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, Cyano,
Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₁₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl,
(C₁-C₁₆)-Alkoxy, (C₁-C₁₆)-Alkenyloxy, -O-[CH₂]_x-C₆H_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl,
-O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkyl-
40 sulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carbamoyl, N-(C₁-
C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbony-
loxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy,
NR^YR^Z, Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-
C₄)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylsulfamoyl trägt, oder gegeben-
45 enfalls bis zu 3 der vorstehend genannten gleichen oder verschiedenen
Substituenten trägt und zwei benachbarte C-Atome des Aralkoxyrestes
gemeinsam eine Kette - [CH₂-] und/oder -CH=CH-CH=CH- tragen, wobei
eine CH₂-Gruppe der Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR^Y
ersetzt ist,

50 R¹ und R² oder R² und R³ eine Kette [CH₂]_o bilden, wobei o = 3, 4 oder 5 bedeutet, oder
zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolin-Ring bilden,
wobei

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkenyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluor-
55 methyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenyl-
sulfinyl; wobei Phenyl gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder (C₁-C₅)-
Alkoxy substituiert ist, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₆H_(2f+1-g)F_g oder einen
Rest der Formel D bedeutet

OZ (D),

wobei Z für $[\text{CH}_2]_v$ - $[\text{O}]_w$ - $[\text{CH}_2]_t$ -E steht,
 worin E einen substituierten Phenylrest der Formel F



oder einen substituierten Heteroaryl-Rest oder einen substituierten
 (C₃-C₈)-Cycloalkylrest bedeutet,

wobei

$v = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$ $w = 0, 1$ und $t = 0, 1, 2, 3$, mit der
 Einschränkung, daß v ungleich 0 ist, falls $w = 1$ ist bedeutet und $R^6, R^7,$
 R^8, R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen,
 Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Al-
 koxy, -O- $[\text{CH}_2]_x$ -C₆H_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-Alkylmer-
 capto, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-Al-
 koxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Al-
 kylcarbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₈)-Alkylcarba-
 moyl, N,N-Di-(C₁-C₈)-alkylcarbamoyl, gegebenenfalls mit Fluor, Chlor,
 Brom, Trifluormethyl und (C₁-C₆)-Alkoxy-substituiertes (C₇-C₁₁)-Aralkylcar-
 bamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-al-
 kylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzy-
 loxy, NR'R'', wie Amino, Anilino, N-Methylanilino, Phenylmercapto, Phenyl-
 sulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₈)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-
 (C₁-C₈)-alkylsulfamoyl bedeuten, oder zwei benachbarte Substituenten ge-
 meinsam eine Kette - $[\text{CH}_2]_n$ oder -CH=CH-CH=CH- bedeuten, wobei
 eine CH₂-Gruppe der Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt ist,

falls R^1 und/oder R^3 in der Bedeutung von (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₁)-
 Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-al-
 koxy

oder einem entsprechenden endständige Cycloalkyl-Gruppen enthaltenden Rest stehen, so bedeutet dieser
 Rest vorzugsweise einen Rest der Formel D

OZ (D),

wobei Z für $[\text{CH}_2]_v$ - $[\text{O}]_w$ - $[\text{CH}_2]_t$ -E steht,

falls R^1 und/oder R^3 in der Bedeutung von (C₇-C₁₁)-Aralkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-
 Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder einem entsprechenden endständige Cycloalkyl-Gruppen enthaltenden Rest
 stehen, so bedeutet dieser Rest vorzugsweise einen Rest der Formel Z, wobei Z in der obigen Bedeutung
 steht, aber $v \neq 0$ ist, und

R^4 Wasserstoff,

R^Y und R^Z gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-
 Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-
 (C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes
 (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, oder

R^Y und R^Z gemeinsam für $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$ stehen, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₄)-Alkanoyl-
 imino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxycarbonylimino ersetzt sein kann, und

f 1 bis 8,

g 0,1 bis (2f + 1),

h 3 bis 6,

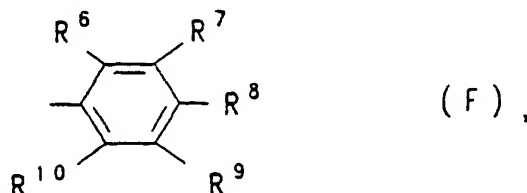
x 0 bis 3, und
n 3 oder 4 ist,
einschließlich der physiologisch wirksamen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

- 5 Q O oder S,
X O,
Y CR³,
m O,
A eine (C₁-C₂)-Alkylengruppe,
10 B CO₂H,
R² Wasserstoff, Brom, Chlor, Cyano, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxyethyl,
(C₂-C₁₈)-Alkenyloxymethyl, (C₂-C₁₈)-Alkinyloxymethyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylcarba-
moyl, N-((C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl)carbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-
15 C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Phenylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₂)-Phenylalkylcarbamoyl,
N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-phenylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(C₇-C₁₂)-phenylalkylcar-
bamoyl, N-((C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy-carbonyl,
(C₂-C₂₀)-Alkenyloxy-carbonyl, Retinyloxy-carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-carbonyl, (C₃-C₈)-
20 Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, Phenyl-
(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, Benzyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbo-
nyl, wobei ein Phenylrest in der Weise substituiert ist wie für R¹ und R³ definiert und
einer der Reste
R¹ oder R³ Wasserstoff und der andere einen Rest aus der Reihe Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-C₈)-
Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₅-C₆)-Cy-
25 cloalkyloxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₅-
C₆)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-(C₁-C₄)-alkoxy, (C₅-
C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-
alkyl, -O-[CH₂]_x-C₁H_(2t+1-g)F_g, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy,
(C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, substituiertes (C₆-C₁₂)-Phenoxy, (C₇-C₁₁)-
30 Phenylalkyloxy, (C₆-C₁₂)-Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₇-C₁₁)-Phenylalkoxy-(C₁-C₆)-al-
koxy, Phenoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, Phenoxy-(C₁-C₄)-al-
koxy-(C₁-C₂)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl bedeutet, wobei
ein aromatischer Rest mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der
Reihe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl, (C₂-C₁₂)-
Alkenyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, substituiert ist und
35 R⁴ Wasserstoff bedeutet, und
falls R¹ oder R³ in der Bedeutung von (C₆-C₁₂)-Phenoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy, (C₆-C₁₂)-Phenoxy-(C₁-
C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy,
(C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-(C₁-C₄)-alkoxy steht, dieser Rest
im speziellen einen Rest der Formel D bedeutet

40 OZ (D),

in der Z-[CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_t-E, bedeutet,
wobei E einen substituierten Phenylrest der Formel F



- 55 oder einen (C₃-C₈)-Cycloalkylrest bedeutet, wobei
v = 0, 1, 2, 3, w = 0, 1 und t = 0, 1 sein kann, mit der Einschränkung, daß v ungleich 0 ist, falls w = 1
ist, und
worin R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano,

Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]_xC₆H_(2t+1-g)F_g, N-(C₁-C₈)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl und (C₁-C₆)-Alkoxy substituiertes (C₇-C₁₁)-Phenylalkylcarbamoyl bedeuten, oder

- 5 falls R¹ oder R³ in der Bedeutung von Phenyl, Phenoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, steht, dieser Rest im speziellen einen Rest der Formel Z bedeutet,

worin

v = 1, 2, 3 und 4, w = 0 und t = 0 oder

- 10 v = 1, 2, 3 und 4, w = 1 und t = 0 oder

v = 1, 2, 3 und 4, w = 1, t = 1

sind.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

- | | |
|---|--|
| Q | O, S, bevorzugt O, |
| 15 X | O, |
| Y | CR ³ , |
| m | O, |
| A | eine -CH ₂ -Gruppe, |
| B | -CO ₂ H, |
| 20 R ¹ | Wasserstoff, |
| R ² und R ³ | zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolinring bilden, wobei |
| R ¹³ , R ¹⁵ und R ¹⁶ | Wasserstoff, |
| 25 R ¹⁴ | Wasserstoff, (C ₁ -C ₁₂)-Alkyl, (C ₁ -C ₁₂)-Alkenyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, (C ₁ -C ₁₂)-Alkylsulfonyl, (C ₁ -C ₁₂)-Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl; wobei Phenyl gegebenenfalls einfach mit Fluor, Chlor oder (C ₁ -C ₅)-Alkoxy substituiert ist, (C ₁ -C ₁₀)-Alkoxy, -O-[CH ₂] _x -C ₆ H _(2t+1-g) , F _g , Benzyloxy, im Phenylring gegebenenfalls einfach substituiert mit Fluor, Chlor oder (C ₁ -C ₅)-Alkoxy und |
| R ⁴ | Wasserstoff bedeutet, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze. |

In höchstem Maß bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

- | | |
|----------------|--|
| 30 Q | O, |
| X | O, |
| Y | CR ³ , |
| m | O, |
| A | eine -CH ₂ -Gruppe, |
| 35 B | CO ₂ H, |
| R ¹ | Wasserstoff, (C ₁ -C ₁₀)-Alkoxy, (C ₅ -C ₆)-Cycloalkyloxy, (C ₅ -C ₆)-Cycloalkyl-(C ₁ -C ₂)-alkoxy, -O-[CH ₂] _x -C ₆ H _(2t+1-g) F _g , (C ₁ -C ₄)-Alkoxy-(C ₁ -C ₄)-alkoxy, substituiertes Phenoxy, substituiertes Benzyloxy bedeutet, wobei der Phenylrest mit einem Substituenten aus der Reihe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C ₁ -C ₄)-Alkyl oder (C ₁ -C ₄)-Alkoxy substituiert ist und |

- 40 R², R³ und R⁴ Wasserstoff bedeuten, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze.

In höchstem Maße bevorzugt ist weiterhin die Verbindung der Formel I, in der

- | | |
|----------------|---|
| Q | S, |
| X | O, |
| Y | CR ³ , |
| 45 m | O, |
| A | eine -CH ₂ -Gruppe bedeutet, |
| B | -CO ₂ H, |
| R ¹ | Wasserstoff und |

R², R³ und R⁴ Wasserstoff bedeuten.

- 50 In höchstem Maße bevorzugt ist weiterhin die Verbindung der Formel I, in der

- | | |
|----------------|---|
| Q | O, |
| X | O, |
| Y | CR ³ , |
| m | O, |
| 55 A | eine -CH ₂ -Gruppe bedeutet, |
| B | -CO ₂ H, |
| R ¹ | Wasserstoff und |

R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolin-Ring bilden und

R⁴ Wasserstoff bedeutet.

Die Erfindung umfaßt weiterhin Prodrugs zu den Verbindungen der Formel (I), die eine Hemmung der Kollagenbiosynthese in vivo durch Freisetzung von Verbindungen der Formel I oder deren Salzen bewirken.

Schließlich umfaßt die Erfindung auch Prodrugs, die in vivo durch Freisetzung von Verbindungen der Formel I oder deren Salzen eine inhibitorische Wirkung auf die Prolyl-4-hydroxylase bewirken.

Prodrug-Gruppierungen sind chemische Gruppen, die in vivo

- zur Carboxylatgruppe der Verbindungen der Formel I umgewandelt werden und/oder
- vom Amid-N-Atom abgespalten werden können und/oder
- zu einem Pyridinring umgewandelt werden können.

Die in Betracht kommenden Prodrug-Gruppen sind dem Fachmann bekannt.

Insbesondere sind folgende Prodrug-Gruppierungen genannt:

für die Carboxylatgruppe Ester-, Amid-, Hydroxymethyl- und Aldehydgruppen und deren Abkömmlinge, für das Pyridin-N-Atom N-Oxide und N-Alkylderivate und für den Pyridinring 1,4-Dihydro- und Tetrahydropyridin-Derivate.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Inhibierung der Kollagenbiosynthese.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Hemmung der Prolyl-4-hydroxylase.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen der Leber, der Lunge und der Haut.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Verwendung als Arzneimittel.

Insbesondere betrifft die Erfindung die Verbindungen der Formel I zur Anwendung als Fibrosuppressiva.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Herstellung der Verbindungen der Formeln I und I', in denen

X = 0

A - B = -(CH₂)₁₋₄-CO₂H und

m = 0 und '1' bedeuten, erfolgt, indem

i1.) Pyridin-2-carbonsäuren der Formel II (R¹¹ = H) mit den Aminoestern der Formel III zu den Amidestern der Formel IV umgesetzt werden, oder

i2.) Pyridin-2-carbonsäureester der Formel II (R¹¹ = niedrig Alkyl) unter den Bedingungen der Aminolyse zu den Verbindungen der Formel IV umgesetzt werden;

ii) die Verbindungen der Formeln I und V aus ihren Estern der Formel IV freigesetzt werden; und

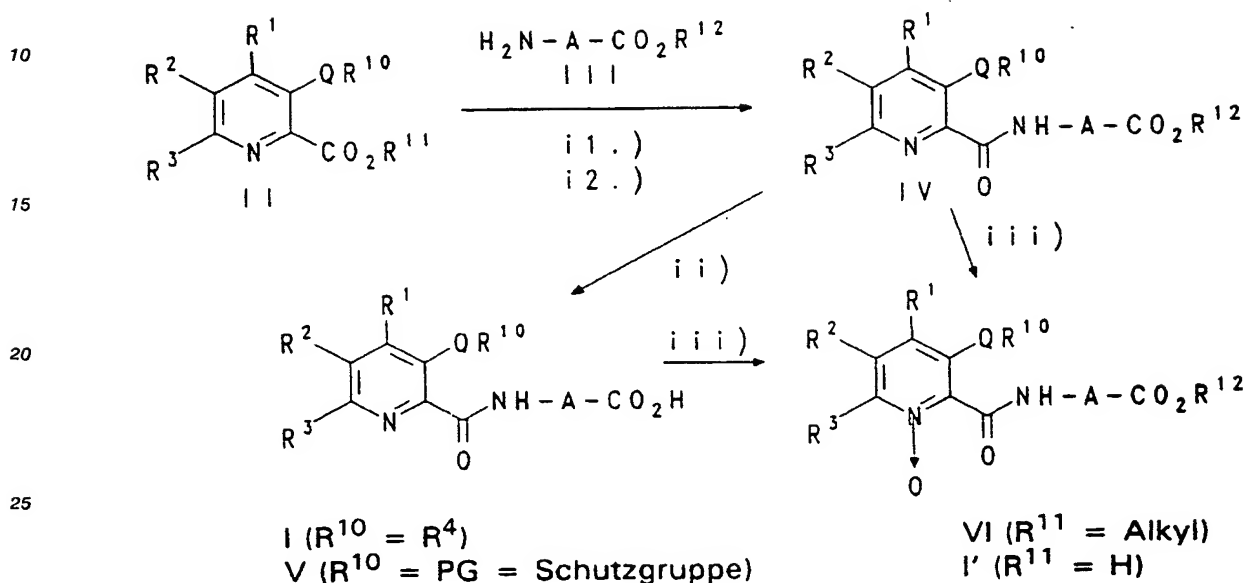
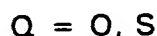
iii) die Verbindungen der Formeln IV, V oder I mit einem Oxidationsmittel zu den Pyridin-N-oxiden der Formeln I' und VI oxidiert werden und die Verbindungen IV gegebenenfalls anschließend zu den Pyridin-N-oxiden der Formel I' verseift werden.

Die Umsetzungen i1); i2) und ii) können mit Verbindungen, in denen R¹¹ = H bedeutet oder mit Verbindungen, in denen R¹¹ eine O-Schutzgruppe bedeutet, durchgeführt werden.

Geeignete Schutzgruppen, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise Methyl, Ethyl, MEM, MOM, Benzyl, 4-MeO-benzyl oder 3,4-Dimethoxybenzyl.

Weitere Schutzgruppen und die Bedingungen ihrer Abspaltung (Überführung von Verbindungen der Formel V in Verbindungen der Formel I sind von Theodoro W. Greene, Peter G.M. Wuts, in Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition 1991, John Wiley, Kapitel 2 und 3 beschrieben.

Schema 1



$R^{10} = R^4$ oder PG (Protecting Group)

$R^{11} = H, (C_1-C_8)\text{-Alkyl, Benzyl}$

$R^{12} = H, (C_1-C_8)\text{-Alkyl, Benzyl}$

Geeignete Verfahren zur Amidbildung (Umsetzung ii) sind die Methoden der Carboxylaktivierung und die aus der Peptidchemie bekannten Kondensationsreaktionen.

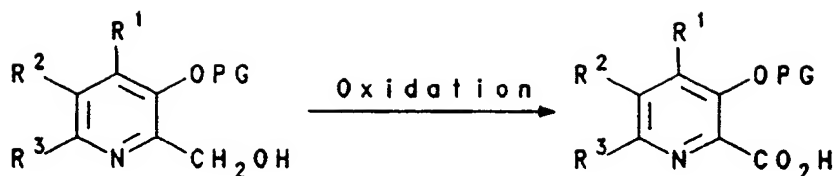
An Reagenzien zur Carbonsäureaktivierung können die dem Fachmann bekannten Substanzen, wie Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Pivaloylchlorid, Chlorameisensäureester-Derivate oder N,N'-Carbonyldimidazol Verwendung finden. Die aktivierten Derivate der Verbindungen der Formel II werden nach Herstellung in situ mit den Amidderivaten der Formel III umgesetzt.

Ein geeignetes Kondensationsmittel ist beispielsweise die Kombination von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und N-Ethylmorpholin.

Geeignete Lösungsmittel sind Dichlormethan, Tetrachlormethan, Butylacetat, Ethylacetat, Toluol, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Nitromethan und/oder Pyridin.

3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure kann käuflich erworben werden. 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure ist aus Roczniki Chemji 1932, 493 bekannt.

Zur Herstellung von in 4-Position (R^1) substituierten Derivaten ($Q = O$) können die aus EP-A-0 304 732, EP-A-0 321 385 und EP-A-0 208 452 bekannten 2-Hydroxymethylpyridine der Formel VIIa als Zwischenprodukte Verwendung finden.



VIIa : PG = Me (=Methyl) II = (R¹⁰ = PG)

VIIb : PG = Bn (=Benzyl)

Wie dort beschrieben, werden in analoger Weise auch die 3-O-Benzyl-derivate der Formel VIIb erhalten.

Die Verbindungen der Formeln VIIa und VIIb wurden mit einem Oxidationsmittel, vorzugsweise mit KMnO₄ in wässrigem alkalischen Milieu, zu den Pyridin-2-carbonsäurederivaten der Formel II (R¹⁰ = PG) umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel I sind Inhibitoren der Prolyl-4-hydroxylase. Die Hemmung dieses Enzyms wurde, wie von Kaule und Günzler in Annal. Biochem. 184, 291 bis 297 (1990) beschrieben, bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I besitzen weiterhin wertvolle pharmakologische Eigenschaften und zeigen insbesondere antifibrotische Wirksamkeit.

Die antifibrotische Wirkung kann im Modell der Tetrachlorkohlenstoff-induzierten Leberfibrose bestimmt werden. Dazu werden Ratten mit CCl₄ (1 ml/kg) - gelöst in Olivenöl - zweimal wöchentlich behandelt. Die Prüfsubstanz wird täglich, gegebenenfalls sogar zweimal täglich per os oder intraperitoneal - gelöst in einem geeigneten verträglichen Lösungsmittel - verabreicht. Das Ausmaß der Leberfibrose wird histologisch bestimmt und der Anteil Kollagen in der Leber per Hydroxyprolinbestimmung - wie bei Kivirikko et al. (Anal. Biochem. 19, 249 f. (1967)) beschrieben - analysiert. Die Aktivität der Fibrogenese kann durch radioimmunologische Bestimmung von Kollagenfragmenten und Prokollagenpeptiden im Serum bestimmt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in diesem Modell in Konzentration 1 bis 100 mg/kg wirksam.

Die Aktivität der Fibrogenese kann durch radioimmunologische Bestimmung des N-terminalen Propeptids des Kollagen Typ-III oder der N- bzw. C-terminalen Quervernetzungsdomäne des Kollagen-Typ-IV (7s-Kollagen bzw. Typ-IV-Kollagen NC₁) im Serum bestimmt werden.

Zu diesem Zweck wurden die Hydroxyprolin-, Prokollagen-III-Peptid-, 7s-Kollagen- und Typ-IV-Kollagen-NC-Konzentrationen in der Leber von

- a) unbehandelten Ratten (Kontrolle)
- b) Ratten, denen Tetrachlorkohlenstoff verabreicht wurden (CCl₄-Kontrolle)
- c) Ratten, denen zunächst CCl₄ und anschließend eine erfindungsgemäße Verbindung verabreicht wurde gemessen (diese Testmethode wird beschrieben von Rouiller, C., experimental toxic injury of the liver; in The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, 5. 335 bis 476, New York, Academic Press, 1964).

Weiterhin kann eine Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen in folgenden Systemen nachgewiesen werden.

Hemmung der hepatischen Prolyl-4-hydroxylase in vivo:

Dieses Modell dient zum Nachweis der akuten Hemmung der Prolyl-4-hydroxylase in vivo. Dazu werden Ratten beiderlei Geschlechts (gesund bzw. mit induzierter Leberfibrose) die Prüfsubstanz bzw. das entsprechende Vehikel appliziert (intraperitoneal, intravenös, per os) und nach Substanzgabe ¹⁴C-L-Prolin (250 µCi/kg Körpergewicht) intraperitoneal verabreicht. Danach erfolgt erneut eine intraperitoneale Applikation von ¹⁴C-L-Prolin (250 µCi/kg Körpergewicht). Schließlich werden die Tiere unter Pentobarbitalnarkose entblutet und die Leber entnommen. Die Aufreinigung des hepatischen Kollagens durch Pepsinverdau und fraktionierte Ammoniumsulfatfällung erfolgte entsprechend publizierten Protokollen (Ref. 1, 2). Das gereinigte Leberkollagen wurde hydrolysiert und der Gehalt an ¹⁴C-Hydroxyprolin und ¹⁴C-Prolin durch Aminosäureanalyse mittels Ionenaustauschchromatografie bestimmt. Eine Hemmung der Prolyl-4-hydroxylase ergibt sich aus einer Absenkung des Quotienten ¹⁴C-Hydroxyprolin/[¹⁴C-Hydroxyprolin + ¹⁴C-Prolin]. Als Referenzsubstanz wird 2,2'-Dipyridyl verwendet. (Ref. 1: Chojkier, M. 1986. Hepatocyte collagen production in vivo in normal rats. J. Clin. Invest. 78: 333-339 und Ref. 2: Ogata I., et al. 1991. Minor contribution of hepatocytes to collagen production in normal and early fibrotic livers. Hepatology 14: 361-367).

Hemmung der Prolyl-4-hydroxylase in Zellkulturen:

Für die Testung von Prolyl-4-hydroxylasehemmstoffen in Zellkulturen werden folgende Zelltypen verwendet: Normale humane Hautfibroblasten (Normal human fibroblasts, NHDF), Rattenleber-Epithelzellen (rat liver epithelial cells, Ref. 1) und primäre Fettspeicherzellen aus der Rattenleber (fat storing cells, Ref. 2). Dazu

werden die Zellen in Gegenwart von Hemmstoffen kultiviert. Gleichzeitig wird das in dieser Zeit neu synthetisierte Kollagen durch $4\text{-}^3\text{H}$ -L-Prolin und ^{14}C -Prolin metabolisch markiert.

Der Einfluß der Testsubstanzen auf den Hydroxylierungsgrad des Kollagens wird anschließend entsprechend der Methode von Chojkier et al (Ref. 3) bestimmt.

- 5 Als Referenzsubstanz wird 2,2'-Dipyridyl eingesetzt. (1.: Schrode, W., Mecke, D., Gebhard, R. 1990. Induction of glutamine synthetase in periportal hepatocytes by co-cultivation with a liver epithelial cell line. Eur. J. Cell. Biol. 53: 35-41, 2. Blomhoff, R., Berg T. 1990. Isolation and cultivation of rat liver stellate cells. Methods Enzymol. 190: 59-71 und 3.: Chojkier, M. Peterkofsky, B. Bateman., J. 1980. A new method for determining the extent of proline hydroxylation by measuring changes in the ration of $[4\text{-}^3\text{H}]:[^{14}\text{C}]$ proline in collagenase digests. Anal. Biochem. 108: 385-393).

Die Verbindungen der Formel I können als Medikamente in Form von pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie gegebenenfalls mit verträglichen pharmazeutischen Trägern enthalten. Die Verbindungen können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche diese Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Träger, wie z.B. Wasser, Gummi arabicum, 15 Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw. enthalten.

Sie können zu diesem Zweck oral in Dosen von 0,1 bis 25 mg/kg/Tag, vorzugsweise 1 bis 5 mg/kg/Tag oder parenteral in Dosen von 0,01 bis 5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01 bis 2,5 mg/kg/Tag, insbesondere 0,5 20 bis 1,0 mg/kg/Tag, appliziert werden. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen. Diese Angaben beziehen sich auf einen Erwachsenen von etwa 75 kg Gewicht.

Unter den im folgenden beschriebenen Beispielen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als substituierte heterocyclische Carbonsäure-glycylamide, vorzugsweise als Pyridin-2-carbonsäure-glycylamide, bezeichnet.

Unter dieser Bezeichnungsweise werden substituierte Pyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amide verstanden.

Die Klassifizierung als substituierte N-(Pyridyl-2-carbonyl)glycine ist eine weitere Möglichkeit.

Beispiel 1

30 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäureglycylamid

a) 3-Benzoyloxy-pyridin-1-carbonsäure

Zu 1,76 g (44 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) in 35 ml wasserfreiem N-N-Dimethylformamid gab man bei 25°C 2,78 g (20 mmol) 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure. Man rührte 1 Stunde bei 25°C , gab 5,06 ml (44 mmol) Benzylchlorid hinzu, erhitze 2 Stunden zum Sieden, kühlte auf 25°C , engte 35 im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Diethylether auf, extrahierte zweimal mit Wasser, mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Nach Trocknen und Einengen im Vakuum der organischen Phase wurde das braune Rohprodukt mit n-Heptan/Ethylacetat (1:1) an Kieselgel chromatographiert. Die so erhaltenen 2,46 g (17 mmol) des Benzylesters wurden in Tetrahydrofuran/Methanol (2:1) mit 17 ml (17 mmol) 1N Natronlauge verseift. 40 Nach 48 Stunden bei 25°C gab man Zitronensäure zu, engte im Vakuum ein und chromatographierte mit Ethylacetat/Methanol (1:1) an Kieselgel. Man erhielt 1,38 g Produkt in Form blaßgelber Kristalle, Fp. $64\text{-}66^\circ\text{C}$.

b) 2-Benzoyloxy-pyridin-2-carbonsäure-(glycylmethylester)amid

1,38 g (6 mmol) der vorstehenden Carbonsäure wurden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 45 0°C 30 Minuten mit 1,7 ml (12,1 mmol) Triethylamin gerührt. Dann gab man 0,81 ml (66 mmol) Pivaloylchlorid zu, rührte 3 Stunden bei 0°C , gab 0,92 g (6,6 mmol) Glycinmethylester-Hydrochlorid und 0,85 ml (6 mmol) Triethylamin zu, rührte 1 Stunde bei 0°C , erwärmte auf 20°C , engte im Vakuum ein, nahm den Rückstand in 100 ml Ethylacetat auf, extrahierte mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung, engte nach dem Trocknen im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Flash-Chromatographie mit Ethylacetat/Methanol (10:1) an Kieselgel. 50 Man erhielt 1,02 g blaß rosa gefärbtes Öl.

c) 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-(glycylmethylester)amid

1,02 g (3,4 mmol) des vorstehenden Benzylesters wurden in 50 ml Methanol gelöst, mit 50 mg Pd/C (10 % Pd) versetzt und in einer Schüttelente hydriert bis keine Wasseraufnahme mehr erfolgte 55 (Ausnahme ca. 60 ml Wasserstoff). Man filtrierte über Celite, engte im Vakuum ein, reinigte den Rückstand durch Flash-Chromatographie mit Ethylacetat/n-Heptan (3:1) an Kieselgel und erhielt 580 mg farblos kristallines Produkt, Fp. $59\text{-}61^\circ\text{C}$.

d) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem 0,45 g (2,1 mmol) des vorstehenden Methylesters in 15 ml Tetrahydrofuran/Methanol (21:1) gelöst und mit 5 ml 1 N wäßriger Natronlauge versetzt wurden. Man rührte 24 Stunden bei 20 °C, engte im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Wasser auf und säuerte mit 2N Salzsäure auf pH 3-4 an. Hierbei kristallisierte das Produkt in Form farbloser Kristalle, die nach Absaugen in der IR-Trocknungsapparatur von Wasserresten befreit wurden. Man erhielt 185 mg der Titelverbindung, Fp. 182-174 °C.

Beispiel 2

3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-(β -alanyl)amid

a) 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-(β -alanylmethylester)amid

2,78 g (20 mmol) 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure wurden in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert, mit 2,72 g (20 mmol) β -Alaninmethylester-Hydrochlorid, 2,55 ml (20 mmol) N-Ethylmorpholin und 5,41 g (40 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol versetzt, auf 0 °C abgekühlt und mit 4,33 g (21 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Dann wurden 70 Minuten bei 0 °C und 60 Minuten bei 20 °C gerührt, der ausfallende Feststoff abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt, in 100 ml Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit Ethylacetat/Methanol (5:1) an Kieselgel gereinigt, 1,24 farbloses Öl.

b) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem 1,2 g (5,4 mmol) des vorstehenden Methylesters in 100 ml Ethanol/Tetrahydrofuran (1:1) mit 10 ml 1N wäßriger Natronlauge 5 Stunden bei 20 °C verseift wurden. Man engte im Vakuum ein, nahm in Wasser auf, extrahierte dreimal mit je 25 ml Dichlormethan. Die wäßrige Phase wurde auf pH 2 angesäuert, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Wasser und mit kaltem Diethylether gewaschen. Man erhielt 0,6 g der Titelverbindung, Fp. 206 °C (Zers.).

Beispiel 3

3-Hydroxy-4-methoxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

a) 3-Benzoyloxy-4-hydroxy-2-methylpyridin

200 g (1,6 mol) 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyranon (Maltol) wurden 1 Stunde in 800 ml 2N Natronlauge (1,6 mol) gelöst und mit einer Lösung von 343 g (237 ml, 2,0 mol) Benzylbromid in 250 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die DC-Kontrolle zeigte nach 15 Minuten ca. 25 % Umsatz. Dann wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 60 °C gerührt, 12 Stunden bei 20 °C stehen lassen, die obere Phase abgetrennt, die untere mit Diethylether extrahiert und die organischen Phasen gemeinsam im Vakuum eingeeengt. Zu dem erhaltenen Eindampf-Rückstand gab man 1 l konzentrierten wäßrigen Ammoniak und 500 ml 1,4-Dioxan und erwärmte auf dem Dampfbad. Nach jeweils 60 Minuten gab man sechsmal je 250 ml Ammoniaklösung nach. Nach 8 Stunden zeigte die DC-Kontrolle vollständigen Umsatz. Nach dem Abkühlen wurde die untere braune Phase abgetrennt, das Produkt durch Zugabe von Ethylacetat zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Man erhielt 230 g Produkt, Fp. 165-167 °C. Aus der wäßrigen Mutterlauge konnten weitere 45 g Produkt erhalten werden.

b) 3-Benzoyloxy-4-chlor-2-methylpyridin-1-oxid

21 g (0,098 mol) 3-Benzoyloxy-4-hydroxy-2-methylpyridin wurden unter Rühren bei 25 °C in 200 ml Phosphoroxchlorid eingetragen und 7 Stunden rückfließend erhitzt. Anschließend wurde Phosphoroxchlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand portionsweise in 1 l Wasser eingetragen, von wenig Ungelöstem abgetrennt, die wäßrige Phase dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt, mit Diethylether behandelt, 1 g kristallines Produkt (als Hydrochlorid) abgesaugt, Fp. 148-150 °C und 10 g (43 mmol) öliges Produkt isoliert. Dieses wurde in 100 ml Dichlormethan gelöst, bei 25 °C unter Rühren portionsweise 12,5 3-Chlorperbenzoesäure (50 mmol) hinzugegeben und 1 Stunde gerührt. Dann leitete man Ammoniak-Gas ein, saugte die ausgefallenen Ammoniumsalze ab, wusch diese mit Dichlormethan, leitete ein zweites Mal Ammoniak-Gas ein, filtrierte von wenig Kristallinem ab, engte im Vakuum ein und behandelte den Rückstand mit Diisopropylether. Man erhielt 8,0 g Produkt.

c) 3-Benzoyloxy-4-methoxy-2-methylpyridin-1-oxid

8 g (32 mmol) der vorstehenden Verbindung wurden unter Rühren bei 25 °C portionsweise in 200 ml methanolische Natriummethylat-Lösung (aus 0,83 g (36 mmol) Na). Nachdem 2 Stunden rückfließend erhitzt wurde, zeigte die DC-Kontrolle (Ethylacetat/Methanol = 5:1) 20 % Umsatz. Man gab 5,7 ml (32 mmol) 30 %ige NaOMe-Lösung in Methanol hinzu, erhitzte 4 Stunden zum Sieden, fügte die gleiche Menge NaOMe-Lösung noch einmal hinzu und erhitzte weitere 4 Stunden zum Sieden. Nach dem Abkühlen auf 25 °C wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt, dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase getrocknet, eingeeengt und der Rück-

stand mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 6,0 g Produkt, Fp. 84-86 °C.

d) 3-Benzloxy-2-hydroxymethyl-4-methoxypyridin

6,0 g (25,5 mmol) des vorstehenden N-Oxids wurden in 20 ml Eisessig gelöst und bei 80 °C unter Rühren tropfenweise mit 30 ml Acetanhydrid versetzt, sodann 1 Stunde bei 90 °C erhitzt. DC-Kontrolle (Ethylacetat/Methanol = 5:1) zeigte 20 % Umsatz. Nach weiteren 30 Minuten bei 120 °C war die Reaktion vollständig. Man kühlte auf 80 °C, versetzte mit 15 ml Methanol, erhitzte 15 Minuten zum Sieden, klärte über Aktivkohle, engte im Vakuum ein, fügte den Rückstand, in wenig Methanol gelöst, zu 200 ml 1,5N methanolischer NaOH.

Nach 1 Stunde wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen, dreimal mit je 150 ml Ethylacetat ausgeschüttet, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 4,4 g öliges Rohprodukt, das weiter umgesetzt wurde.

e) 3-Benzloxy-4-methoxypyridin-2-carbonsäure

4,4 g (18 mmol) der vorstehenden 2-Hydroxymethylverbindung und 1,6 g Kaliumhydroxid wurde in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren in 2 Portionen mit 2,6 g (16,3 mmol) Kaliumpermanganat versetzt. Nach 15 Minuten wurden 1,95 g Kaliumpermanganat hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Ausgefallenes MnO₂ wurde von der heißen Lösung abgesaugt, zweimal mit heißem Wasser nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum auf 50 ml eingeeengt und unter Eiskühlung mit konzentriertem HCl auf pH 1 gebracht. Die kristalline Fällung wurde abgesaugt und getrocknet; 4,6 g Produkt, Fp. 224-225 °C.

f) 3-Benzloxy-4-methoxypyridin-2-carbonsäure-(glycylethylester)amid

2,6 g (10 mmol) der vorstehenden Pyridin-2-carbonsäure wurden in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan und 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren mit 1,4 g (10 mmol) Glycinethylester-hydrochlorid, 2,8 ml (22 mmol) N-Ethyl-morpholin, 1,5 g (11 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 2,3 g (11 mmol) N-N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 20 Minuten bei 20 °C gerührt. Anschließend wurde von Ungelösten abfiltriert, im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 200 ml Dichlormethan gelöst mit 200 ml gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung gerührt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit Ethylacetat an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 2,0 g öliges Produkt, das unter g) sofort weiter umgesetzt wurde.

g) 3-Hydroxy-4-methoxypyridin-2-carbonsäure(glycylethylester)amid

2,0 g (5,8 mmol) des vorstehenden Benzylethers wurden in 100 ml Tetrahydrofuran/Methanol (1:1) gelöst und mit Pd/C (10 %) in der Schüttelente hydriert. Nachdem 130 ml Wasserstoff aufgenommen worden waren, wurde der Katalysator abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 1,2 g Produkt, Fp. 97-99 °C.

h) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem 0,5 g (1,97 mmol) des vorstehenden Ethylesters unter Rühren in 100 ml 1,5 N methanolische NaOH eingetragen wurden und 30 Minuten bei 20 °C gerührt wurde. Dann wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit konzentriertem HCl auf pH 1 gebracht. Da keine Kristallisation erfolgte, engte man erneut ein, behandelte den Rückstand zweimal mit wasserfreiem Ethanol einmal mit Diethylether, saugte jeweils vom Rückstand ab, destillierte die organischen Lösungsmittel im Vakuum ab und brachte den Rückstand mit Diethylether zur Kristallisation. Man erhielt 160 mg der Titelverbindung, Fp. 270-271 °C.

Beispiel 4

3-Hydroxy-4-methoxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 5

4-Hexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 6

4-(3-Ethoxypropyloxy)-3-hydroxy-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 7

3-Hydroxy-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 8

4-Ethoxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 9

4-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 10

3-Hydroxy-4-propyloxy-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 11

3-Hydroxy-4-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 12

3-Hydroxy-4-(2-methylpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 13

3-Hydroxy-4-pentyloxy-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 14

3-Hydroxy-4-(3-methylbutyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 15

4-(2-Ethylbutyloxy)-3-dihydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 16

4-(2-Cyclohexylethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 17

4-(Cyclohexylmethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 18

4-Cyclohexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 19

3-Hydroxy-4-(3-methoxypropyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 20

3-Hydroxy-4-(2-phenoxyethyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 21

4-Benzoyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 22

4-(4-Chlorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 23

4-(4-Fluorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 24

3-Hydroxy-4-(4-trifluormethylbenzyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 25

3-Hydroxy-4-(3-trifluormethylbenzyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 26

3-Hydroxy-4-(4-trifluormethoxybenzyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 27

4-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 28

4-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 29

3-Hydroxy-4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 30

4-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 31

3-Hydroxy-4-(2,2,3,3-tetrafluorpropyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 32

4-Ethoxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 33

4-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 34

3-Hydroxy-4-propyloxy-pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 35

3-Hydroxy-4-(2-propyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 36

3-Hydroxy-4-(2-methylpropyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 37

3-Hydroxy-4-pentyloxy-pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 38

3-Hydroxy-4-(3-methylbutyloxy)-pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 39

4-(2-Ethylbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 40

4-(2-Cyclohexylethyloxy)-3-hydroxy-pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

Beispiel 41

4-(Cyclohexylmethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid

- Beispiel 42
4-Cyclohexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 43
3-Hydroxy-4-(3-methoxypropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- 5 Beispiel 44
3-Hydroxy-4-(2-phenoxyethyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 45
4-Benzoyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 46
10 4-(4-Chlorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 47
4-(4-Fluorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 48
3-Hydroxy-4-(4-trifluormethylbenzyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- 15 Beispiel 49
3-Hydroxy-4-(3-trifluormethylbenzyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 50
3-Hydroxy-4-(4-trifluormethoxybenzyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 51
20 4-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 52
4-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 53
3-Hydroxy-4-(2,2,2-trifluorethyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- 25 Beispiel 54
3-Hydroxy-4-(2,2,3,3,3-pentafluorpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 55
4-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 56
30 3-Hydroxy-4-(2,2,3,3-tetrafluorpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 57
4-Ethyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanylamid
- Beispiel 58
4-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanylamid
- 35 Beispiel 59
3-Hydroxy-4-propyloxy-pyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanylamid
- Beispiel 60
3-Hydroxy-4-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanylamid
- Beispiel 61
40 3-Hydroxy-4-(2-methylpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanylamid
- Beispiel 62
3-Hydroxy-4-pentyloxy-pyridin-2-carbonsäure-L-phenylalanylamid
- Beispiel 63
3-Hydroxy-4-(3-methylbutyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-leucylamid
- 45 Beispiel 64
4-(2-Ethylbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-leucylamid
- Beispiel 65
4-(2-Cyclohexylethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-leucylamid
- Beispiel 66
50 4-(Cyclohexylmethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-leucylamid
- Beispiel 67
4-Cyclohexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-leucylamid
- Beispiel 68
3-Hydroxy-4-(3-methoxypropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-leucylamid
- 55 Beispiel 69
3-Hydroxy-4-(2-phenoxyethyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-leucylamid
- Beispiel 70
4-Ethyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-D-alanylamid

- Beispiel 71
4-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-D-alanylamid
- Beispiel 72
3-Hydroxy-4-propyloxy-pyridin-2-carbonsäure-D-alanylamid
- 5 Beispiel 73
3-Hydroxy-4-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-D-alanylamid
- Beispiel 74
3-Hydroxy-4-(2-methylpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-D-phenylalanylamid
- Beispiel 75
10 3-Hydroxy-4-pentyloxy-pyridin-2-carbonsäure-D-phenylalanylamid
- Beispiel 76
3-Hydroxy-4-(3-methylbutyloxy)pyridin-2-carbonsäure-L-valylamid
- Beispiel 77
4-(2-Ethylbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-valylamid
- 15 Beispiel 78
4-(2-Cyclohexylethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-valylamid
- Beispiel 79
4-(Cyclohexylmethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-serylamid
- Beispiel 80
20 4-Cyclohexylmethyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-norlencylamid
- Beispiel 81
3-Hydroxy-4-(3-methoxypropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-D-alanylamid
- Beispiel 82
3-Hydroxy-4-(2-phenoxyethyloxy)pyridin-2-carbonsäure-D-alanylamid
- 25 Beispiel 83
6-Ethoxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 84
6-Butyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 85
30 3-Hydroxy-6-propyloxy-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 86
3-Hydroxy-6-(2-propyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 87
3-Hydroxy-6-(2-methylpropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 35 Beispiel 88
3-Hydroxy-6-pentyloxy-pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 89
3-Hydroxy-6-(3-methylbutyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 90
40 6-(2-Ethylbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 91
6-(2-Cyclohexylethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-L-alanylamid
- Beispiel 92
6-(Cyclohexylmethyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 45 Beispiel 93
6-Cyclohexyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 94
3-Hydroxy-6-(3-methoxypropyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 95
50 3-Hydroxy-6-(2-phenoxyethyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 96
6-Benzoyloxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 97
6-(4-Chlorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- 55 Beispiel 98
6-(4-Fluorbenzyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid
- Beispiel 99
3-Hydroxy-6-(2,2,2-trifluorethyloxy)pyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 100

6-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutyloxy)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 101

3-Hydroxy-4-morpholinylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid

5 Beispiel 102

3-Hydroxy-4-piperidylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 103

3-Hydroxy-4-pyrrolidinylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 104

10 4-Dimethylamino-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 105

5-Chlor-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 106

5-Cyano-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-glycylamid

15 Beispiel 107

3-Hydroxy-6-piperidylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 108

3-Hydroxy-6-morpholinylpyridin-2-carbonsäure-glycylamid

Beispiel 109

20 5-Carboxy-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid

Beispiel 110

5-((1-Hexyloxy)carbonyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid

Beispiel 111

N-(3-Hydroxy-1-oxypyridin-2-carbonyl)glycin

25 a) N-(3-Hydroxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester

3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure (6,96 g, 50 mmol), 6,28 g Glycinmethylester Hydrochlorid, 6,4 ml N-Ethylmorpholin und 13,53 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol wurden in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und bei 0 °C mit einer Lösung von 10,83 g DCC (= N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) in 50 ml Dichlormethan versetzt. Nach 12 Stunden wurde filtriert und das Filtrat mit Wasser und gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Trocknen und Einengen ergab 7,33 g (70 %) N-(3-Hydroxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester, Fp. 59-61 °C (Ethylacetat/Heptan), vgl. auch Beispiel 1c).

30 b) N-(3-Hydroxy-1-oxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester

N-(3-Hydroxy-2-carbonyl)glycinmethylester (7,33 g, 34,9 mmol), wurden in 200 ml Dichlormethan gelöst und mit 12,42 g (72 mmol) m-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 24 Stunden filtrierte man ab. Das Filtrat wurde mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen und eingeengt. Chromatographie des Rückstandes mit Ethylacetat/Heptan (3:1) lieferte 0,8 g (10 %) N-(3-Hydroxy-1-oxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester in Form von farblosen Kristallen; Fp. 126-128 °C.

35 c) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem N-(3-Hydroxy-1-oxypyridin-2-carbonyl)glycinmethylester (0,2 g, 0,9 mmol) in 5 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Ethanol gelöst und mit 1,5 ml 1N wäßriger Natronlauge versetzt wurden. Nach 4 Stunden engte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand in 10 Wasser auf und extrahierte die organische Phase mit Dichlormethan. Die wäßrige Phase wurde mit Salzsäure vorsichtig auf pH 3 angesäuert und gekühlt. Hierbei fiel die Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen an (0,078 g, 42 %). Fp. 186 °C (aus wäßriger Salzsäure).

Beispiel 112

45 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid

a) 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure

wurde hergestellt nach E. Sucharda, Cz. Troszkiewiczówna, Roczniki Chemiji 1932, 493.

b) 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure-N-((methoxycarbonyl)methyl)amid

50 1,69 g 3-Mercaptopyridin-2-carbonsäure wurden in 20 ml DMF gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur nacheinander 7,5 ml N-Ethylmorpholin, 1,7 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, 5 g N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)-carbodiimid-methyl-p-toluolsulfonat und 4,3 g Glycinmethylester-Hydrochlorid zugegeben. Nach 12-stündigem Rühren wurde das Gemisch zwischen gesätt. wäßriger Ammoniumchloridlösung und Dichlormethan verteilt, die organische Phase getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Ethylacetat/Heptan) gereinigt; Ausbeute 0,65 g farblose Kristalle vom Fp. 178-179 °C (Ethylacetat/Heptan).

55 c) 226 mg der vorstehenden Verbindung wurden in 20 ml 1,4-Dioxan gelöst und 1,1 ml 1M wäßrige LiOH-Lösung zugegeben. Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Essigsäure angesäuert, mit Dichlormethan mehrfach extrahiert, die organischen Phasen getrocknet und einge-

dampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Ethylacetat/Essigsäure) gereinigt. Ausbeute 25 mg farblose Kristalle, Fp. 252-254 °C (aus 2-Propanol).

Beispiel 113

3-Hydroxychinolin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid

a) 3-(2-Nitrobenzoyl)acetylaceton wurde aus Acetylaceton und 2-Nitrobenzoylchlorid erhalten, Fp. 69 °C; vgl. J. Prakt. Chem. 1987, 329, S. 1063, 29 % Ausbeute.

b) 2-Acetyl-3-hydroxychinolin wurde aus dem Produkt a) unter basischen Bedingungen (KOH/Wasser, Smiles-Umlagerung) erhalten, Fp. 105 °C; vgl. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975, 782; 53 % Ausbeute.

c) 2-Acetyl-3-benzyloxychinolin wurde aus dem Produkt b) mit Benzylbromid (Pottasche/Aceton) erhalten, 52 % Ausbeute,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,89 (s, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 7,38 (m, 3 H), 7,58 (m, 5 H), 7,70 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H).

d) 3-Benzyloxychinolin-2-carbonsäure wurde aus dem Produkt c) mit Kaliumhypochlorit (Dioxan/Wasser) erhalten, öliges Rohprodukt, 47 % Ausbeute,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,40 (s, 2 H), 7,40 (m, 3 H), 7,63 (m, 4 H), 7,75 (m, 2 H), 8,07 (m, 1 H).

e) 3-Benzyloxychinolin-2-carbonsäure-N-((benzyloxycarbonyl)methyl)amid wurde aus dem Produkt d) mit Triethylamin/Chlorameisensäureethylester (gemischte Anhydrid-Methode) und Glycinbenzylester-Tosylat erhalten, öliges Rohprodukt, 64 % Ausbeute,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,40 (d, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,10 bis 7,75 (m, 14 H), 8,10 (m, 1 H), 7,28 (t, 1 H).

f) Die Titelverbindung wurde erhalten, indem das Produkt e) in Methanol mit Pd/C (10 %) in der Schüttelente hydriert wurde, Fp. 191 °C (aus wässriger Salzsäure), 40 % Ausbeute.

Die folgenden Beispiele wurden analog Beispiel 113 hergestellt:

Beispiel 114

N-(3-Hydroxy-6-methoxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 115

N-(6-Ethoxy-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 116

N-(6-(1-Butyloxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 117

N-(6-(1-Hexyloxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 118

N-(3-Hydroxy-6-(1-octyloxy)chinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 119

N-(6-(1-Decyloxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 120

N-(3-Hydroxy-6-((2,2,2-trifluorethyl)oxy)chinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 121

N-(3-Hydroxy-6-((2,2,3,3,3-pentafluorpropyl)oxy)chinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 122

N-(6-((2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutyl)oxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 123

N-(6-Chlor-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 124

N-(6-Brom-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 125

N-(3-Hydroxy-6-(4-phenylsulfonyl)chinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 126

N-(6-((4-Fluorphenyl)sulfonyl)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 127

N-(6-Benzyloxy-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 128

N-(6-(4-Fluorbenzyloxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 129

N-(7-Butyloxy-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 130

N-(7-Benzyloxy-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 131

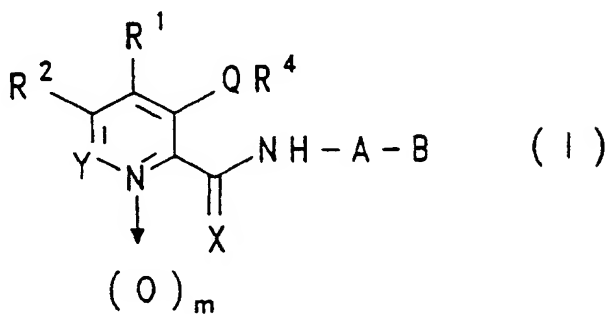
N-(6-(cis-3-Hexenyl-1-oxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Beispiel 132

N-(6-(trans-3-Hexenyl-1-oxy)-3-hydroxychinolin-2-carbonyl)glycin

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

Q

X

Y

m

A

O oder S,

O und S,

N oder CR³ bedeutet,

0 und 1,

(C₁-C₄)-Alkylen, das gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₁H_(21+1-g)Hal_g, vorzugsweise (C₁-C₈)-Fluoralkoxy, (C₁-C₈)-Fluoralkenyl, (C₁-C₈)-Fluoralkinyloxy, -OCF₂Cl oder -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyl, Anilino, N-Methylanilino, Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylsulfamoyl, oder mit einem substituierten (C₆-C₁₂)-Aryloxy-, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryl- oder (C₇-C₁₁)-Aralkyl-Rest, der im Arylteil 1, 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₁H_(21+1-g)Hal_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylsulfamoyl trägt, oder

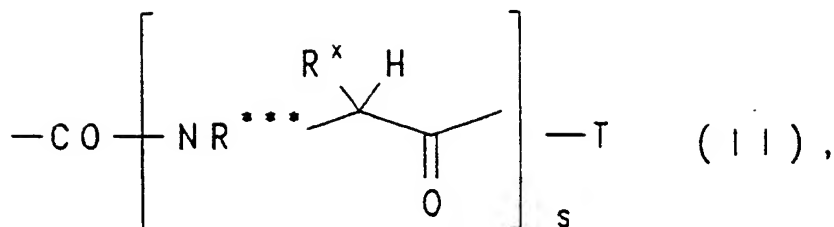
mit den Substituenten R⁵ des α-C-Atoms einer α-Aminosäure, wobei die natürlichen L-Aminosäuren und ihre D-Isomeren Verwendung finden können;

B

eine saure Gruppierung aus der Reihe -CO₂H, -CONHCOR^{'''}, -CONHSOR^{'''}, CONHSO₂R^{'''}, -NHSO₂CF₃, Tetrazolyl, Imidazolyl oder 3-Hydroxyisoxazolyl bedeutet, wobei R^{'''} Aryl, Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls monosubstituiert mit (C₆-C₁₂)-Aryl, Heteroaryl, OH, SH, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Thioalkyl, -Sulfinyl oder -Sulfonyl, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, -COOH, (C₂-C₅)-Alkoxycarbonyl, NH₂, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkyl-amino oder (C₁-C₄)-Perfluoroalkyl bedeutet,

R¹, R² und R³

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkenyl, (C₇-C₁₆)-Aralkinyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyl, (C₁-C₂₀)-Alkoxy, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy, Retinyloxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₁₆)-Hydroxyalkyl, (C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, Retinyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC₄H_(2f+1-9)F₉, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₂₀)-Alkylcarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyl, Cinnamoyl, (C₂-C₂₀)-Alkenylcarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinylcarbonyl, (C₁-C₂₀)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxycarbonyl, Retinyloxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyloxy, Cinnamoyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenylcarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinylcarbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxycarbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxycarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxycarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinyloxycarbonyloxy, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N,N-Dicyclo-(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-((C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON(CH₂)_h, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet, einen Carbamoyl-Rest der allgemeinen Formel II



worin

R^x den Substituenten einer α -Aminosäure bedeutet, zu denen die L- und D-Aminosäuren zählen,

s 1, 2, 3, 4 oder 5 und

T OH, OR oder NR^*R^{**} bedeutet, wobei

R^* , R^{**} und R^{***} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₁)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (+)-Dehydroabietyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₅)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, oder gemeinsam für $-(CH_2)_h$ stehen, worin eine CH₂ Gruppe durch O, S, SO, SO₂, N-Acylamino, N-(C₁-C₁₀)-Alkoxy-carbonylimino, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₅)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet,

Carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyloxy, N,N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyloxy, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyloxy, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyloxy, N-(C₇-C₁₅)-Aralkylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylcarbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₅)-Aralkylcarbamoyloxy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-((C₇-C₁₅)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₅)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyloxy,

Amino, (C₁-C₁₂)-Alkylamino, Di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino, (C₃-C₁₂)-Alkenylamino, (C₃-C₁₂)-Alkylamino, N-(C₆-C₁₂)-Arylamino, N-(C₇-C₁₁)-Aralkylamino, N-Alkyl-Aralkylamino, N-Alkyl-Arylamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxyamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,

(C₁-C₁₂)-Alkanoylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-Aroylamino, (C₇-C₁₅)-Aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-Aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₁)-Aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,

(C₁-C₁₂)-Alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₅)-Aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, Amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₁-C₂₀)-Alkylmercapto, (C₁-C₂₀)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₂₀)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₅)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₅)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₅)-Aralkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylmercapto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl-

-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₅)-Aralkylmercapto-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₅)-Aralkylsulfinyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₅)-Aralkylsulfonyl-(C₁-C₆)-alkyl,

Sulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylsulfamoyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylsulfamoyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylsulfamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylsulfamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylsulfamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfamoyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl-sulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₁-C₁₀)-alkylsulfonamido, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)-(C₇-C₁₆)-aralkylsulfonamido, wobei die Reste, die einen Arylrest enthalten ihrerseits am Aryl substituiert sein können durch 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe:

Hydroxy, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, (C₂-C₁₆)-Alkenyl, (C₂-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₆)-Alkoxy, (C₁-C₁₆)-Alkenyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₈)-Hydroxyalkyl, (C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, -O-[CH₂]_xC₁₈H_(21+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyl, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyl, (C₂-C₁₂)-Alkinyloxycarbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Arylcarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkylcarbonyloxy, Cinnamoyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenylcarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkylcarbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-carbonyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxycarbonyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxycarbonyloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxycarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxycarbonyloxy, (C₂-C₁₂)-Alkinyloxycarbonyloxy, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N,N-Dicyclo-(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkylcarbamoyl, N-((C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₆)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON(CH₂)_n, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-Alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet, Carbamoyloxy, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyloxy, N,N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyloxy, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyloxy, N-(C₆-C₁₆)-Aryl-

- carbamoxyloxy, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoxyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)-arylcarbamoxyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoxyloxy, N-((C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoxyloxy, N-((C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoxyloxy, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoxyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoxyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)-carbamoxyloxy, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoxyloxy,
- Amino, (C₁-C₁₂)-Alkylamino, Di-(C₁-C₁₂)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino, (C₃-C₁₂)-Alkenylamino, (C₃-C₁₂)-Alkylamino, N-(C₆-C₁₂)-Arylamino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylamino, N-Alkyl-Aralkylamino, N-Alkyl-Arylamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxyamino, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino,
- (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino, (C₆-C₁₂)-Aroylamino, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₆-C₁₂)-Aroyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl-N-(C₁-C₁₀)-alkylamino, (C₁-C₁₂)-Alkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aroylamino-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoylamino-(C₁-C₈)-alkyl, Amino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, N,N-Di-(C₁-C₁₀)-alkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylamino-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₂)-Alkylmercapto, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₆)-Arylmercapto, (C₆-C₁₆)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₆)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₆)-Aralkylsulfonyl,
- R¹ und R² oder R² und R³ eine Kette [CH₂]_o bilden, in welcher eine oder zwei CH₂-Gruppen der gesättigten oder mit einer C = C-Doppelbindung ungesättigten Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt sind, o = 3, 4 oder 5 bedeutet und
- R' Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, wobei
- vorzugsweise die Reste R¹ und R² oder R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin oder Pyridazin einen 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin-, einen 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin- oder einen 5,6,7,8-Tetrahydrocinnolin-Ring bilden,
- oder
- R² und R³ einen carbocyclischen oder einen hetero-cyclischen, 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring bilden,
- R⁴ Wasserstoff bedeutet, und
- f = 1 bis 8,
- g = 0,1 bis (2f + 1),
- x = 0 bis 3 und
- h = 3 bis 6 bedeuten,
- einschließlich der physiologisch wirksamen Salze, wobei 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid ausgenommen ist.
2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der
- Q O oder S,
- X O,
- Y CR³,
- m 0 und 1,
- A (C₁-C₃)-Alkylen, das gegebenenfalls einfach substituiert ist mit Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₆H_(2f+1-g)F_g oder
- A -CHR⁵- bedeutet, wobei R⁵ einen der Substituenten des α-C-Atoms einer α-Aminosäure bedeutet, insbesondere einer natürlichen L-Aminosäure und ihres D-Isomeren,

B CO₂H,

R² Wasserstoff, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkynyl, (C₁-C₂₀)-Alkoxy, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy, Retinyloxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy-(C₁-C₃)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, Retinyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₈)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₂₀)-Alkanoyl, (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, (C₆-C₁₂)-Aroyl, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₇-C₁₆)-Aralkyl, -O-[CH₂]_xC₆H_(2f+1-g)F_g, NR'R'', (C₁-C₁₀)-Alkylmercapto, (C₁-C₁₀)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₁₀)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₆)-Aralkyloxy, Carboxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy-carbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-carbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-carbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxy-carbonyl, Retinyloxy-carbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkinyloxy-carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, (C₇-C₁₆)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₂)-Alkylcarbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₁₂)-alkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N,N-Dicyclo(C₃-C₈)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₃-C₈)-cycloalkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₃-C₈)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, N-(+)-Dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(+)-dehydroabietylcarbamoyl, N-(C₆-C₁₂)-Arylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₆-C₁₆)-arylcarbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-(C₇-C₁₆)-aralkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₆-C₁₆)-Aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-((C₇-C₁₆)-Aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₁-C₁₀)-alkoxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₆-C₁₂)-aryloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl-N-((C₇-C₁₆)-aralkyloxy-(C₁-C₁₀)-alkyl)carbamoyl, CON(CH₂)_h, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₈)-alkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylimino, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylimino, N-(C₆-C₁₂)-Arylimino, N-(C₇-C₁₆)-Aralkylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkylimino ersetzt sein kann und h 3 bis 7 bedeutet,

wobei Aryl in der Weise substituiert ist wie für R¹ und R³ definiert,R¹ und R³

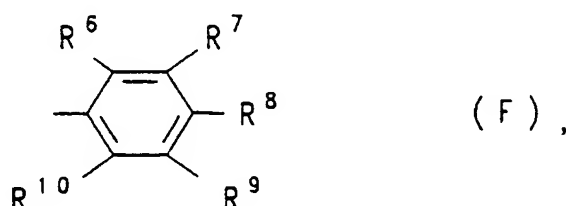
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, -O-[CH₂]_xC₆H_(2f+1-g)Hal_g, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₁₂)-alkoxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkoxy-(C₂-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, NR^YR^Z, (C₁-C₈)-Alkylmercapto, (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl oder (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, (C₆-C₁₂)-Arylmercapto, (C₆-C₁₂)-Arylsulfinyl, (C₆-C₁₂)-Arylsulfonyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylmercapto, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfinyl, (C₇-C₁₂)-Aralkylsulfonyl, substituiertes (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy bedeutet, wobei ein aromatischer Rest mit 1, 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₁₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₁₆)-Alkoxy, (C₁-C₁₆)-Alkenyloxy, -O-[CH₂]_xC₆H_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, NR^YR^Z, Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₄)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-(C₁-C₄)-alkylsulfamoyl trägt, oder gegebenenfalls bis zu 3 der vorstehend genannten gleichen oder verschiedenen Substituenten trägt und zwei benachbarte C-Atome des Aralkyloxyrestes gemeinsam eine Kette -[CH₂-] und/oder -CH=CH-CH=CH- tragen, wobei eine CH₂-Gruppe der Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt ist,

R¹ und R² oder R² und R³ eine Kette [CH₂]_o bilden, wobei o = 3, 4 oder 5 bedeutet, oder zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolin-Ring die Formel 1a bilden, wobei

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₁₂)-Alkenyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₁₂)-Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl; wobei Phenyl gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder (C₁-C₅)-Alkoxy substituiert ist, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, -O-[CH₂]_x-C₁H_(2f+1-g), F_g oder einen Rest der Formel D bedeutet

OZ (D),

wobei Z für [CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_t-E steht,
worin E einen substituierten Phenylrest der Formel F



oder einen substituierten Heteroaryl-Rest oder einen substituierten (C₃-C₈)-Cycloalkylrest bedeutet, wobei

v = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 w = 0, 1 und t = 0, 1, 2, 3, mit der Einschränkung, daß v ungleich 0 ist, falls w = 1 ist bedeutet und R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, -O-[CH₂]-_xC₁H_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₈)-Alkylcarbamoyl, N,N-Di-(C₁-C₈)-alkylcarbamoyl, gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl und (C₁-C₆)-Alkoxy-substituiertes (C₇-C₁₁)-Aralkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Benzyloxy, NR'R'', wie Amino, Anilino, N-Methylanilino, Phenylmercapto, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Sulfamoyl, N-(C₁-C₈)-Alkylsulfamoyl oder N,N-Di-(C₁-C₈)-alkylsulfamoyl bedeuten, oder zwei benachbarte Substituenten gemeinsam eine Kette -[CH₂]_n oder -CH=CH-CH=CH- bedeuten, wobei eine CH₂-Gruppe der Kette gegebenenfalls durch O, S, SO, SO₂ oder NR' ersetzt ist, oder falls R¹ und/oder R³ in der Bedeutung von (C₆-C₁₂)-Aryloxy, (C₇-C₁₁)-Aralkyloxy, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder einem entsprechenden endständige Cycloalkyl-Gruppen enthaltenden Rest stehen, so bedeutet dieser Rest vorzugsweise einen Rest der Formel D

OZ (D),

wobei Z für [CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_t-E steht, falls R¹ und/oder R³ in der Bedeutung von (C₇-C₁₁)-Aralkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Aralkoxy-(C₁-C₆)-alkyl oder einem entsprechenden endständige Cycloalkyl-Gruppen enthaltenden Rest stehen, so bedeutet dieser Rest vorzugsweise einen Rest der Formel Z, wobei Z in der obigen Bedeutung steht, aber v ≠ 0 ist, und

R⁴ Wasserstoff,
R^y und R^z gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₆-C₁₂)-Aryl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₇-C₁₂)-Aralkoxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryloxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkanoyl, ggf. substituiertes (C₇-C₁₆)-Aralkanoyl, ggf. substituiertes (C₆-C₁₂)-Aroyl bedeuten, oder
R^y und R^z gemeinsam für -[CH₂]_h- stehen, worin eine CH₂-Gruppe durch O, S, N-(C₁-C₄)-Alkanoylimino oder N-(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylimino ersetzt sein kann, und
f 1 bis 8,
g 0, 1 bis (2f + 1),

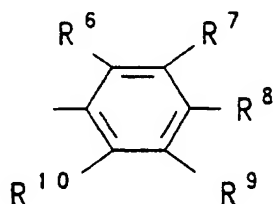
h 3 bis 6,
 x 0 bis 3, und
 n 3 oder 4 ist,
 einschließlich der physiologisch wirksamen Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, in der

Q O oder S,
 X O,
 Y CR³,
 m O,
 A eine (C₁-C₂)-Alkylengruppe,
 B CO₂H,
 R² Wasserstoff, Brom, Chlor, Cyano, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy-
 methyl, (C₂-C₁₈)-Alkenyloxymethyl, (C₂-C₁₈)-Alkinyloxymethyl, Carbamoyl, N-(C₁-C₁₀)-
 Alkylcarbamoyl, N-((C₁-C₁₂)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl)carbamoyl, N, N-Di-(C₁-C₈)-alkylcar-
 bamoyl, N-(C₃-C₈)-Cycloalkylcarbamoyl, N-(C₅-C₁₂)-Phenylcarbamoyl, N-(C₇-C₁₂)-
 Phenylalkylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-N-(C₆-C₁₂)phenylcarbamoyl, N-(C₁-C₆)-Alkyl-
 N-(C₇-C₁₂)-phenylalkylcarbamoyl, N-((C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl)carbamoyl, Car-
 boxy, (C₁-C₂₀)-Alkoxycarbonyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyloxycarbonyl, Retinyloxycarbonyl,
 (C₃-C₈)-Cycloalkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cy-
 cloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, Phenoxy-(C₁-C₆)-
 alkoxycarbonyl, Benzyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, wobei ein Phenylrest in der Weise
 substituiert ist wie für R¹ und R³ definiert und einer der Reste
 R¹ oder R³ Wasserstoff und der andere einen Rest aus der Reihe Wasserstoff, Fluor, Chlor, (C₁-
 C₈)-Alkyl, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₅-
 C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₆)-
 alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-(C₁-C₄)-
 alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₄)-
 alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, -O-[CH₂]_x-C₆H₍₂₁₊₁₋₉₎F₉, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Al-
 koxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, substituiertes (C₆-
 C₁₂)-Phenoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy, (C₆-C₁₂)-Phenoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₇-
 C₁₁)-Phenylalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, Phenoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-
 (C₁-C₄)-alkyl, Phenoxy-(C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy-(C₁-C₄)-
 alkoxy-(C₁-C₂)-alkyl bedeutet, wobei ein aromatischer Rest mit 1, 2 oder 3 gleichen
 oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl,
 (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyloxy, (C₁-C₁₂)-Alkoxy, substituiert ist
 oder
 R⁴ Wasserstoff bedeutet und
 falls R¹ oder R³ in der Bedeutung von (C₆-C₁₂)-Phenoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkyloxy, (C₆-C₁₂)-Phenoxy-
 (C₁-C₆)-alkoxy, (C₇-C₁₁)-Phenylalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-
 C₆)-alkoxy, (C₅-C₆)-Cycloalkoxy-(C₁-C₆)-alkoxy oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl-(C₁-C₄)-alkoxy
 steht, dieser Rest im speziellen einen Rest der Formel D bedeutet

OZ (D),

in der Z -[CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_i-E, bedeutet,
 wobei E einen substituierten Phenylrest der Formel F



(F) ,

oder einen (C₃-C₈)-Cycloalkylrest bedeutet, wobei

$v = 0, 1, 2, 3$, $w = 0, 1$ und $t = 0, 1$ sein kann, mit der Einschränkung, daß v ungleich 0 ist, falls $w = 1$ ist, und

worin R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, $-O-[CH_2-]_x C_1 H_{(2t+1-g)} F_g$, $N-(C_1-C_8)$ -Alkylcarbamoyl, N,N -Di- (C_1-C_8) -alkylcarbamoyl, $N-(C_3-C_8)$ -Cycloalkylcarbamoyl, gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Trifluormethyl und (C_1-C_6) -Alkoxy substituiertes (C_7-C_{11}) -Phenylalkylcarbamoyl bedeuten, oder falls R^1 oder R^3 in der Bedeutung von Phenyl, Phenoxy- (C_1-C_6) -alkyl, (C_7-C_{11}) -Phenylalkyl, (C_7-C_{11}) -Phenylalkyloxy- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkoxy- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_2) -alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkoxy- (C_1-C_4) -alkoxy- (C_1-C_2) -alkyl, steht, dieser Rest im speziellen einen Rest der Formel Z bedeutet,

worin

$v = 1, 2, 3$ und 4 , $w = 0$ und $t = 0$ oder

$v = 1, 2, 3$ und 4 , $w = 1$ und $t = 0$ oder

$v = 1, 2, 3$ und 4 , $w = 1$, $t = 1$

sind.

4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

Q O, S, bevorzugt O,

X O,

Y CR^3 ,

m O,

A eine $-CH_2$ -Gruppe,

B $-CO_2H$,

R^1 Wasserstoff,

R^2 und R^3 zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolinring bilden, wobei

R^{13} , R^{15} und R^{16} Wasserstoff,

R^{14} Wasserstoff, (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_1-C_{12}) -Alkenyl, Chlor, Fluor, Brom, Trifluormethyl, (C_1-C_{12}) -Alkylsulfonyl, (C_1-C_{12}) -Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Phenylsulfinyl; wobei Phenyl gegebenenfalls einfach mit Fluor, Chlor oder (C_1-C_5) -Alkoxy substituiert ist, (C_1-C_{10}) -Alkoxy, $-O-[CH_2-]_x C_1 H_{(2t+1-g)} F_g$, Benzyloxy, im Phenylring gegebenenfalls einfach substituiert ist mit Fluor, Chlor oder (C_1-C_5) -Alkoxy und

R^4 Wasserstoff bedeutet, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze.

5. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

Q O,

X O,

Y CR^3 ,

m O,

A eine $-CH_2$ -Gruppe,

B CO_2H ,

R^1 Wasserstoff, (C_1-C_{10}) -Alkoxy, (C_5-C_6) -Cycloalkyloxy, (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -alkoxy, $-O-[CH_2-]_x C_1 H_{(2t+1-g)} F_g$, (C_1-C_4) -Alkoxy- (C_1-C_4) -alkoxy, substituiertes Phenoxy, substituiertes Benzyloxy bedeutet, wobei der Phenylrest mit einem Substituenten aus der Reihe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist und

R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten, einschließlich der physiologisch wirksamen Salze.

6. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

Q S,

X O,

Y CR^3 ,

m O,

A eine $-CH_2$ -Gruppe bedeutet,

B $-CO_2H$,

R^1 Wasserstoff und

R^2 , R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten.

7. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2 und 4, in der

Q O,

X O,

Y CR³,

m 0,

A eine -CH₂-Gruppe bedeutet,

B -CO₂H,

R¹ Wasserstoff und

R² und R³ zusammen mit dem sie tragenden Pyridin einen Chinolin-Ring bilden und

R⁴ Wasserstoff bedeutet.

8. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zuzüglich 3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxymethyl)amid zur Anwendung als Arzneimittel.

9. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 für die Anwendung zur Hemmung der Kollagenbiosynthese.

10. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 als Inhibitoren der Prolylhydroxylase.

11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Anwendung als Fibrosuppressiva.

12. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen.

13. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen der Leber.

14. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen der Lunge.

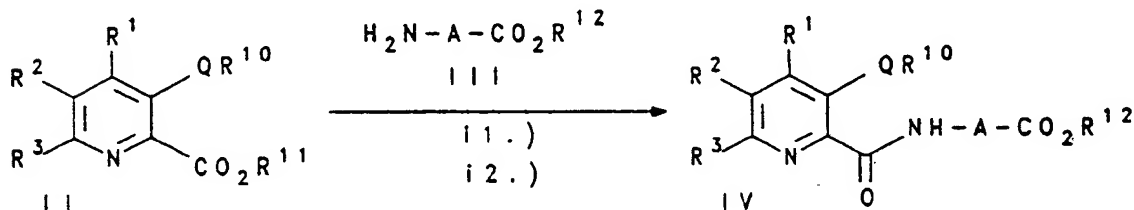
15. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels gegen fibrotische Erkrankungen der Haut.

16. Prodrugs der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, in der A einen substituierten Alkylteil, B = CO₂H, Y = CR³ und m = 0 und 1 bedeuten, indem

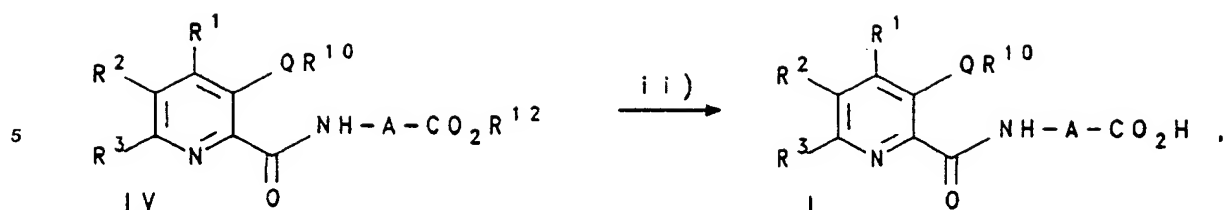
i1.) Pyridin-2-carbonsäuren der Formel II (R¹¹ = H) mit den Aminoestern der Formel III zu den Amidestern der Formel IV umgesetzt werden, oder

i2.) Pyridin-2-carbonsäureester der Formel II (R¹¹ = niedrig Alkyl) unter den Bedingungen der Aminolyse zu den Verbindungen der Formel IV umgesetzt werden;



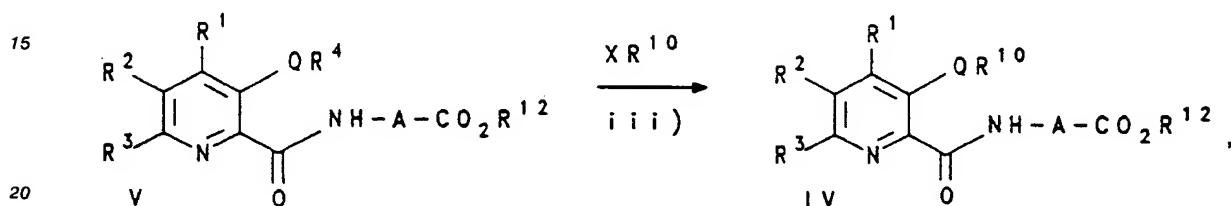
und

ii) die Verbindungen der Formeln I und V aus ihren Estern der Formel IV freigesetzt werden;



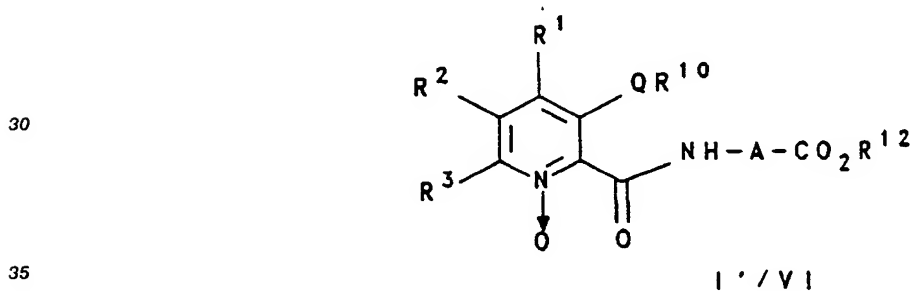
10 und wobei ggf.

iii) die Verbindungen der Formeln IV durch Alkylierung von Verbindungen der Formel V hergestellt sind,



wobei X für eine Abgangsgruppe, insbesondere für Halogen, OSO_2Me , OSO_2 Phenyl, steht und ggf.

iv) die Verbindungen der Formeln I, V oder IV, in ihre Pyridin-N-oxide (I' oder VI)



übergeführt werden.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 12 0766

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 562 512 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) * das ganze Dokument *	1-17	C07D213/81 C07D213/82 C07D213/89 C07D215/48 A61K31/44 A61K31/47
D	& DE-A-42 09 424		
D	& DE-A-42 38 506		
X	--- BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, Nr.8, 1965, PARIS FR Seiten 2252 - 2259 G. JOLLÈS ET AL. 'Pristinamycine. Synthèse de l'heptapeptide linéaire et d'oligopeptides correspondant au constituant Ia de la pristinamycine.' *CAS RN 3760-02-9*	1,2,8-17	
X	*3-Hydroxypyridin-2-carbonsäure-N-(carboxy methyl)amid: CAS RN 3458-69-3*	8	
X,P	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd.37, Nr.18, 2. September 1994, WASHINGTON US Seiten 2889 - 2895 R.J. BERGERON ET AL. 'An investigation of desferrithiocin metabolism' *CAS RN 157598-39-5: Verbindung 5*	1,2	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07D A61K
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 21, 25. November 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 222778s, T.J. FRANKLIN ET AL. 'Approaches to the design of anti-fibrotic drugs.' Seite 21 ; *CAS RN 136868-58-1; 136868-59-2* * Zusammenfassung * & BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS, Bd.19, Nr.4, 1991, LONDON Seiten 812 - 815 --- -/--	1,2,8-16	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 3. April 1995	Prüfer Bosma, P
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1500 Q1.82 (P04C01)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 12 0766

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 17, 26. Oktober 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 151135k, M. KONISHI ET AL. 'Structure determination of a new antitumor antibiotic, BBM-928.' Seite 720 ; *CAS RN 77431-62-0, 77421-44-0, 77421-43-3* * Zusammenfassung * & PEPTIDE CHEMISTRY; PROCEEDINGS, Bd.18, 1980, OSAKA Seiten 119 - 124 -----	1,2,8-16	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchemort	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
DEN HAAG	3. April 1995		Bosma, P
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

